

## Kombinationspräparat zur Behandlung der Sepsis

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Kombinationspräparat zur Behandlung der Sepsis.

Sepsis, SIRS (systemic inflammatory response syndrome) und septischer Schock sind die Haupttodesursachen auf nicht-kardiologischen Intensivstationen. In den USA versterben nach Angaben des Center of Disease Control ca. 200.000 Menschen jährlich an den Folgen einer Sepsis, vergleichbar der Sterblichkeit bei akutem Herzinfarkt. Nach aktuellen Erhebungen aus den USA stieg die Zahl der Sepsisfälle von 1979 mit 82,7/100.000 auf 240/100.000 im Jahr 2000 an. Die Prävalenz der Sepsis in den USA wird auf ca. 600.000 pro Jahr geschätzt. Mit einer Inzidenz von ca. 300 auf 100.000 Einwohner ist die Sepsis eine häufigere Erkrankung als der Darmkrebs (50/100.000), Brustkrebs (110/100.000) oder Aids (17/100.000). Die Mortalität nahm in dem Zeitraum von 1979 bis 2000 von 27,8 % auf nur 17,9 % ab und somit stieg die Anzahl der an Sepsis verstorbenen Patienten in den letzten 20 Jahren signifikant an. Die geschätzten Krankenhauskosten betragen ca. 17 Mrd. US\$. Trotz der Entwicklung sehr wirksamer Antibiotika hat sich durch ihren breiten Einsatz die Mortalität bei Sepsispatienten nicht wesentlich beeinflussen lassen. Nicht die Mikroorganismen allein sind offenbar verantwortlich für den tödlichen Verlauf, sondern die Reaktion des Organismus auf die Infektion. Weitgehend Einigkeit besteht darin, dass die Überstimulation des Immunsystems durch die bei der Sepsis aktivierten Zytokine zum Multiorganversagen und Tod führt. Interventionsstudien, die die Folgereaktion von Zytokinen wie z. B. TNF $\alpha$  blockieren, haben jedenfalls nicht zu einem verbesserten Überleben geführt.

Sepsis ist die Antwort des Körpers auf eine Infektion. Normalerweise bekämpft das körpereigene Abwehrsystem eine Infektion, aber bei schwerer Sepsis führt die Reaktion des Körpers zu einem Überschiessen und setzt eine Kaskade von Vorgängen in Lauf, die zu einer ausgedehnten Entzündung und Blutgerinnung in winzigen Gefäßen im gesamten Körper führt. Die Formen von Sepsis umfassen auch schwere Sepsis, die vorliegt, wenn eine akute Organfehlfunktion oder ein vollständiges Organversagen erfolgt; septischen Schock, der bei schwerer Sepsis entsteht, wenn das kardiovaskuläre System anfängt auszufallen, so dass der Blutdruck fällt und lebensnotwendige Organe nicht mehr mit einer ausreichenden Sauerstoffmenge versorgt werden.

BEST AVAILABLE COPY

Auslöser einer Sepsis kann jegliche Infektion – bakteriellen, viralen, parasitären Ursprungs oder durch Pilze verursacht – sein, wobei diese Infektion überall im Körper vorkommen kann. Sepsis kann jeden treffen in jedem Alter, obwohl der junge oder sehr alte Krankenhauspatient und Menschen mit bestehenden Krankheitszuständen ein größeres Risiko tragen. Risikofaktoren umfassen ein zu wenig aktives Immunsystem (wie es beispielsweise während einer Chemotherapie entstehen kann oder durch Medikamente verursacht wird, die eine Organtransplantation ermöglichen sollen; durch chirurgische Eingriffe; künstliche Beatmung; genetische Veranlagung oder bei invasiven Verfahren z. B. bei Zuführen von Flüssigkeiten.)

Sepsis ist die Antwort des Körpers auf eine Infektion. Die Symptome können folgende Anzeichen umfassen: Fieber und Schüttelfrost; verringerte mentale Aufmerksamkeit, manchmal in Verbindung mit Verwirrtheit; Durchfall; erhöhte Pulsfrequenz (mehr als 90 Schläge pro Minute); erhöhte Atemfrequenz (mehr als 20 Atemzüge pro Minute); hohe oder niedrige Zahl an weißen Blutplättchen; niedriger Blutdruck; veränderte Nieren- oder Leberfunktion. Eine Sepsis kann sich rasch entwickeln. Je schneller sie diagnostiziert und behandelt wird, um so besser ist es. Die häufigsten Infektionsstellen, die zu Sepsis führen, sind die Lunge, der Darmtrakt, der Unterleib und das Becken. Bei bis zu 30 % der Patienten wird jedoch die genaue Infektionsursache nicht identifiziert. Der Verlauf der Krankheit kann häufig unvorhersagbar sein.

Der Verlauf der Sepsis kann als Abfolge von verschiedenen Vorgängen beschrieben werden. Wenn die Sepsis beginnt, reagiert der Körper mit ausgedehnten Entzündungen, Blutgerinnung und verschlechtertem Abbau von Blutgerinnseln.

Unter normalen Umständen werden Substanzen, die auch Immunmodulatoren genannt werden, freigesetzt, um den Körper bei dem Kampf gegen die Infektion bei dem Heilungsvorgang selbst zu unterstützen. Bei einer Person mit Sepsis bricht dieser Mechanismus zusammen und die Immunregulatoren führen zu einer überschüssigen Reaktion. Die Infektion fördert die Freisetzung von zu vielen dieser Regulatoren, die die Auskleidung der Blutgefäße entzünden und die Vorgänge zur Blutgerinnung werden aktiviert, wobei dieser Vorgang eine weitere Welle der Freisetzung von Regulatoren in Gang bringt. Die Entzündung führt zur Freisetzung einer Substanz, welche die Bildung von Blutgerinnseln stimuliert. Bei der Sepsiskaskade ist die Fähigkeit des Körpers, die Blutgerinnsel abzubauen, unterdrückt. Eine Substanz, die an der Bildung der Blutgerinnung, der Kontrolle der Entzündung und dem Abbau von Gerinnseln beteiligt ist,

aktiviertes Protein C genannt, ist bei der Sepsis verringert. Als Ergebnis der Blutgerinnselbildung und der Unfähigkeit, diese Gerinnsel abzubauen, beginnen sich mikroskopische Blutgerinnsel in lebensnotwendigen Organen, Armen und Beinen, abzulagern und den Blutfluss zu beschränken, wobei dies zu Gewebeschäden führt, die zu einem Organversagen führen können.

Die Diagnose der Sepsis kann manchmal schwierig sein. Einige Symptome, wie Fieber, hoher Puls und Atemschwierigkeiten treten regelmäßig auf und können manchmal einem anderen Verursacher zugeordnet werden. Die erste Maßnahme bei der Behandlung ist das Identifizieren und Beseitigen der zugrundeliegenden Infektion mit infektiionshemmenden Mitteln oder chirurgischen Eingriffen, um den Infektionsherd zu beseitigen. Abhängig von dem Zustand des Patienten können andere Behandlungen durchgeführt werden, wie das Verabreichen von Flüssigkeiten, Wirkstoffen zum Erhöhen des Blutdrucks, mechanische Beatmung, um die Atmung zu unterstützen oder die Dialyse bei Nierenversagen.

Bis zur jüngsten Vergangenheit hat kein einziges Mittel und keine Behandlungsstrategie ausreichende Wirkung für die routinemäßige Behandlung von Patienten mit Sepsis gezeigt.

So hat beispielsweise die Verwendung von Gluconaten, wie des Mg-Gluconats, den prinzipiellen Nachteil, dass diese in den Blutzucker-regulierenden Mechanismus des Körpers eingreifen. Daher sollte prinzipiell, aber insbesondere beim zusätzlichen Einsatz von Insulin die Verwendung solcher Substanzen bei der Sepsis/SIRS-Behandlung, vermieden werden.

Einige Ärzte vermuten, dass ein Wirkstoff, der aktiviertes Protein C erhöhen könnte, ein Schlüssel zu der erfolgreichen Behandlung der schweren Sepsis sein könnte, wenn das Sterberisiko sehr hoch ist.

So hat beispielsweise die Verwendung von Gluconaten, wie des Mg-Gluconats, den prinzipiellen Nachteil, dass diese in den Blutzucker-regulierenden Mechanismus des Körpers eingreifen. Daher sollte prinzipiell, aber insbesondere beim zusätzlichen Einsatz von Insulin die Verwendung solcher Substanzen bei der Sepsis/SIRS-Behandlung, vermieden werden.

Auch bilden freie Radikale ein mögliches Angriffsziel bei der Behandlung von Sepsis.

### **Freie Radikale und Sepsis**

Es ist bekannt, dass während einer systemischen Entzündung oder Sepsis Wasserstoffperoxyd und Superoxyde freigesetzt werden. Gleichzeitig aber sind die antioxidativen Mechanismen wie die Aktivität der Superoxyd-Dismutase, Glutathionperoxidase (GPx) und Katalase sowie die Konzentration von  $\alpha$ -Tocopherol und Ascorbinsäure vermindert. Die vermehrte Expression der iNOS (inducible nitric oxide synthase) verursacht eine Vasodilatation und Translokation von NF- $\kappa$ B und damit die Transkription und Translation einer Reihe von inflammatorischen Zytokinen. NO reagiert mit den Superoxyd-Radikalen zum gewebetoxischen Peroxynitrit. Die durch freie Radikale hervorgerufene Zellschädigung lässt sich an den erhöhten Spiegeln von konjugierten Dienen, Thiobarbitursäure-Reaktionsprodukten und Malondialdehyden bei SIRS und Sepsis nachweisen.

Eine adjuvante Therapie mit Antioxidanzien wie Ascorbinsäure, Glutathion, N-Acetyl-L-Cystein oder Vitamin A, E und C allein oder in Kombination kann die Morbidität bei Patienten mit schweren Verbrennungen reduzieren. Auch die Mikrozirkulation kann verbessert werden, die Lipidperoxidation vermindert, das Herzminutenvolumen gesteigert und damit die Volumensubstitution reduziert werden. Die Translokation von NF- $\kappa$ B ist geringer, dadurch werden weniger inflammatorische Zytokine wie TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  und IL-6 freigesetzt. Die bei SIRS/Sepsis vermehrt gebildeten freien Radikale spielen also eine wesentliche Rolle in der Organschädigung, und eine Therapie mit Antioxidantien beeinflusst den natürlichen Verlauf einer Sepsis günstig durch Modulation der Immunreaktion.

Selenoenzyme, die Glutathionreduktasen (GPx) und Thio-reduktasen sind die zentralen Enzymsysteme, die das Redox-Gleichgewicht sowohl plasmatisch, cytosolisch und im Zellkern aufrecht erhalten. Sie benötigen Selen zur Bildung der 21. Aminosäure, Selenocystein, das im aktiven Zentrum der Selenoenzyme vorliegt.

Die Plasmaselenspiegel sind bei Patienten mit SIRS/Sepsis signifikant vermindert. Sie spiegeln zwar nicht den Selengehalt des Organismus wieder, die gleichzeitig verminderte plasmatische GPx-Aktivität aber zeigt, dass in der Sepsis offenbar der Bedarf an Selen gesteigert ist. Wenngleich auch bisher nicht gezeigt werden konnte,

dass alle gewebständigen, am Redox-System beteiligten Selenoenzyme vermindert sind, so konnte doch nachgewiesen werden, dass unter einer Selensubstitution die NF- $\kappa$ B Translokation vermindert ist, was darauf hinweist, dass offensichtlich weniger freie Radikale gebildet werden.

Das Wirkprinzip der Antioxidantien ist die Hemmung der Bildung (Deferoxamon, Alopurinol) oder die Bindung (Radikalfänger, N-Acetyl-Cystein, Dimethylsulfoxyd, Dimethylschwefelharnstoff) und der Abbau (Superoxyd-Dismutase, Katalase) von Sauerstoffradikalen.

Von N-Acetyl-Cystein konnte gezeigt werden, dass es bei Patienten mit einer sich entwickelnden respiratorischen Insuffizienz im Rahmen der Sepsis zu einer Verbesserung der pulmonalen Funktion sowie auch der Verbesserung der radiologischen Veränderungen führt.

Beim Einsatz von Vitamin E wird die Lipidperoxidation in der Sepsis reduziert. Verminderte Vitamin E-Serumspiegel wurden in Sepsis induzierten ARDS-Fällen häufiger nachgewiesen.

Auch die Gabe von Vitamin C vermag die Serumlipidperoxyde drastisch zu reduzieren. In jüngster Zeit werden insbesondere Tocopherol und Ascorbinsäure als mögliche Wirkstoffe in der Sepsis untersucht.

Der vorliegenden Erfindung lag das technische Problem zugrunde, ein weiteres pharmazeutisches Präparat anzugeben, das bei der Behandlung der Sepsis bzw. der SIRS bzw. septischem Schock eine Verbesserung der bestehenden Therapien ermöglicht. Insbesondere war es ein Ziel, ein Mittel anzugeben, das die beträchtlich hohe Morbidität bei Sepsisfällen zu senken vermag.

Dieses technische Problem wird erfindungsgemäß gelöst durch eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Wirkstoffkombination, die einen Selen-haltigen Wirkstoff und ein Kortikoid umfasst.

Dabei müssen die genannten Wirkstoffe nicht zwingend in einer Verabreichungsform gemeinsam vorliegen, sondern können als Einzelformulierungen eingesetzt werden. Dabei kann die Verabreichung der beiden Wirkstoffe entweder zeitgleich oder zeitlich

gestaffelt erfolgen. Bei einer bevorzugten Ausführungsform wird die Wirkstoffkombination aus Selen und Kortikoid zusätzlich ergänzt um Insulin, wobei Insulin eine unterstützende Funktion dergestalt herbeiführt, dass eine strenge Blutzuckereinstellung bei Patienten mit schwerer Sepsis einen insgesamt positiven Verlauf auf die Krankheit nimmt. Dieser Einsatz von Insulin kann auch als supportive Therapie zu der eigentlichen Therapie mit den Wirkstoffen Selen und Kortikoid angesehen werden.

Die Formulierung der Wirkstoffe zu einem geeigneten Präparat ist dem Fachmann geläufig und kann beispielsweise auch European Pharmacopoeia, 4<sup>th</sup> Edition, Supplement 4.6, herausgegeben vom EDQM, 2003 entnommen werden. Auch lassen sich die Wirkstoffe, wie sie bereits als Einzelpräparate aus dem Handel bekannt sind, ohne weiteres zu der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination zusammenfügen.

Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform liegen die Wirkstoffe jeweils in wässriger Lösung vor, wobei diese Lösung vorzugsweise für die i. V.-Applikation der Wirkstoffe geeignet sein sollten.

Geeignete Konzentrationen für den selenhaltigen Wirkstoff liegen in dem Bereich von 5 - 500 µg/ml Selen. Zu beachten ist jedoch, dass sich diese Angaben auf den tatsächlichen Gewichtsanteil des Selens beziehen, der natürlich beispielsweise bei Natriumselenit geringer ist als er dies bei reinem Selen wäre. So entsprechen 50 µg Selen 0,167 mg Natriumselenit x 5H<sub>2</sub>O

Der selenhaltige Wirkstoff wird vorzugsweise ausgewählt aus pharmazeutisch verträglichen Selensalzen, wobei als besonders bevorzugter selenhaltiger Wirkstoff Natriumselenit eingesetzt wird.

Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird das Kortikoid ausgewählt aus Glucocorticoiden.

Als besonders bevorzugte Ausführungsform enthält die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung Hydrocortison (Kortisol) als Kortikoidbestandteil.

Die Konzentration des Kortikoidbestandteils liegt vorzugsweise in dem Bereich von 0,5 – 50 mg/ml. Besonders bevorzugt ist bevorzugt ist 5 mg Hydrocortison/ml in 50% Ethanol-Wasser Gemisch (v/v).

Entsprechende Hilfsstoffe, Träger, Verdünnungsmittel, etc. der pharmazeutischen Zusammensetzung wird der Fachmann auf dem Gebiet je nach Verabreichungsform wählen bzw. abstimmen. Solche pharmazeutischen Zusammensetzungen unterscheiden sich von Hydrocortisonzusammensetzungen, die z.B. in der Form von topisch verabreichbaren Präparaten in der Augenheilkunde eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäße Wirkstoffkombination wird vorzugsweise eingesetzt zur Behandlung der Sepsis, SIRS oder dem septischen Schock. Als „Sepsis“ wird insbesondere die systemische Reaktion auf eine Infektion angesehen, die charakterisiert ist durch zwei oder mehr der folgenden Symptome:

- a. Körperkerntemperatur  $> 38^{\circ}\text{C}$  oder  $< 36^{\circ}\text{C}$ ,
- b. Herzfrequenz  $> 90/\text{min.}$ ,
- c. Atemfrequenz  $> 20/\text{min.}$  oder  $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mm Hg}$  (Spontanatmung),
- d. Leukozyten  $> 12.000/\text{mm}^3$  oder  $< 4.000/\text{mm}^3$ , oder  $> 10 \%$  unreife (stabförmige) Formen,

wobei sich bei „schwerer Sepsis“ zusätzlich eine Organdysfunktion, Minderperfusion oder Hypotonie einstellt. Die Minderdurchblutung bzw. Durchblutungsstörungen können eine Lactatazidose, Oligurie oder eine akute Änderung der Bewusstseinslage beinhalten. Zu diesem Krankheitsbild gehört auch das „Sepsissyndrom“, da ebenfalls durch eine systemisch entzündliche Reaktion auf eine Infektion hin gekennzeichnet ist und zwei oder mehr der folgenden Symptome aufweist:

- a. Körperkerntemperatur  $> 38^{\circ}\text{C}$  oder  $< 36^{\circ}\text{C}$ ,
- b. Herzfrequenz  $> 90/\text{min.}$ ,
- c. Atemfrequenz  $> 20/\text{min.}$  oder  $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mm Hg}$  (Spontanatmung)
- d. Mindestens eines der nachfolgend genannten Zeichen unzureichender Organfunktion/Organperfusion:
  - veränderte zerebrale Funktion (gestörte Bewusstseinslage)
  - $\text{PaO}_2 < 75 \text{ mm Hg}$  (bei Raumluft, keine COPD vorhanden)
  - erhöhte Serum-Laktatkonzentration
  - vermindertes HZV:  $< 30 \text{ ml/h}$  oder  $< 0,5 \text{ ml/kg}^*$  über mehr als 1 h

Unter „SIRS“ versteht man eine systemisch-entzündliche Reaktion auf verschiedene schwere klinische Insulte hin, die ebenfalls durch zwei oder mehr der folgenden klinischen Symptome charakterisiert sind:

- a. Körperkerntemperatur  $> 38^{\circ}\text{C}$  oder  $< 36^{\circ}\text{C}$ ,
- b. Herzfrequenz  $> 90/\text{min.}$ ,
- c. Atemfrequenz  $> 20/\text{min.}$  oder  $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mm Hg}$  (Spontanatmung),

- d. Leukozyten  $> 12.000/\text{mm}^3$  oder  $> 4.000/\text{mm}^3$ , oder 10 % unreife (stabförmige) Formen.

Schließlich handelt es sich beim „septischen Schock“ um einen Sepsis-induzierten Schock mit Hypotonie trotz adäquater Volumensubstitution eingehend mit Durchblutungsstörungen. Eine Sonderform stellt der „refraktäre septische Schock“ dar, wobei es sich hierbei um einen septischen Schock ohne rasches Ansprechen auf intravenöse Volumengabe, (auf zum Beispiel 500 ml Plasmaexpander in 30 Minuten) und Vasopressor (zum Beispiel Dopamin mehr als  $10 \mu\text{g}/\text{kg}$  pro Minute) handelt.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform werden mindestens  $100 \mu\text{g}$ , vorzugsweise mindestens  $500 \mu\text{g}$  Selen (entsprechend zum Beispiel  $1,67 \text{ mg Natriumselenit} \times 5 \text{ H}_2\text{O}$ ) pro Tag verabreicht. Bei einer besonders bevorzugten Ausführungsform werden mindestens  $3,34 \text{ mg Natriumselenit}$  pro Tag verabreicht (entsprechend  $1000 \mu\text{g}$  Selen).

Eine bevorzugte Verabreichungsform für das Selen ist die Verabreichung mittels einer einmaligen Bolusinjektion pro Tag.

Weitere bevorzugte Verabreichungsformen sind die parenterale (i.v.), wie die orale Verabreichung. Wo es die Umstände verlangen, wird der Fachmann des weiteren zur enteralen Verabreichung (z.B. via Magen- oder Darmsonde) greifen.

Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform erfolgt die Verabreichung des selenhaltigen Wirkstoffs für eine Dauer von mindestens 7 Tage, vorzugsweise für eine Dauer von mindestens 14 Tage.

Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform erfolgt eine zusätzliche Basisapplikation an Selen, beispielsweise mindestens  $20 \mu\text{g}$ , vorzugsweise mindestens  $35 \mu\text{g}$  Natriumselenit pro Tag. Diese zusätzliche Basisapplikation dient bei der totalen parenteralen Ernährung zum Ausgleich des üblichen Verlustes.

Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform werden mindestens  $50 \text{ mg}$  Hydrocortison pro Tag verabreicht, wobei eine Menge von  $200 \text{ mg}$  Hydrocortison pro Tag besonders bevorzugt ist.



Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird das Cortison kontinuierlich über einen Zeitraum von 24 Stunden verabreicht. Dies kann beispielsweise mittels typischer Infusionslösungen erfolgen.

Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform erfolgt die Verabreichung des Hydrocortisons mit den oben angegebenen Tagesdosen über einen Zeitraum von mindestens 2, vorzugsweise mindestens 5, besonders bevorzugt mindestens 14 Tagen oder so lange, bis die Sepsis überwunden ist.

Schließlich ist es bevorzugt, die oben erläuterte Kombinationstherapie mit Selen und Kortikoid durch eine supportive Therapie mit Insulin zu ergänzen, die insbesondere den Blutzuckerspiegel so einstellen soll, dass 200 mg% nicht überschritten werden.

Die vorliegenden Untersuchungen haben eine Abnahme der Mortalität bei Behandlung von Patienten mit dem erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparat gezeigt. Es wurde die Abnahme der Mortalität von Patienten mit schwerer Sepsis, die entweder nur mit Natriumselenit oder nur mit Hydrocortison oder gänzlich ohne diese beiden Wirkstoffe behandelt wurden, untersucht, wobei alle Gruppen jedoch als supportive Therapie Insulin erhielten. Die ermittelten Daten zeigen eindeutig, dass die Gruppe, die sowohl Selen wie auch Hydrocortison erhielt, eine deutlich verringerte Mortalität aufwies, die über den rein additiven Effekt der Selen- und Hydrocortisonwirkung hinausgeht. Vielmehr zeigen die Daten eine überraschende synergistische Wirkung dieser beiden Wirkstoffe hinsichtlich der Verringerung der Mortalität. Die Patienten erhielten entweder 1000 µg Selen pro Tag oder 200 mg Hydrocortison pro Tag, bzw. eine Kombination davon. Die Zahlen in den Säulen zeigen die Anzahl der Patienten pro Gruppe.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Erfindungsgemäßer Therapieansatz bei schwerer Sepsis:

Die vorliegende Erfindung beruht auf einer prospektiven randomisierten Studie bei Patienten mit schwerer Sepsis und einem Apache III Score von über 70 Punkten. Es wurde untersucht, inwieweit sich die Mortalität bei diesen Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Natriumselenit und Hydrocortison, begleitet von einer strengen Blutzuckereinstellung mittels Insulin, reduzieren lässt. Die Patienten wurden randomisiert und geblendet, entweder mit Natriumselenit, in Form eines 1000 µg Bolus

pro Tag, gefolgt von weiteren täglichen Bolusinjektionen mit jeweils 1000 µg Natriumselenit für 14 Tage bzw. Placebo-behandelt. Zusätzlich erhielten die Patienten als Basis 35 µg Natriumselenit pro Tag. Alle Patienten erhielten zusätzlich Hydrocortison, 200 mg kontinuierlich über 24 Stunden, verabreicht; dies über die gesamte Dauer der schweren Infektion. Die weitere Medikation einschließlich der Verabreichung von Antibiotika entsprach der gängigen Praxis. Zusätzlich wurde der Blutzucker mit Insulin so eingestellt, dass er unter 200 mg% lag. Das Ergebnis war eine Reduktion der Mortalität bei den nur mit Selen-behandelten Patienten um etwa 10–20%, bei den nur mit Hydrocortison-behandelten Patienten ebenfalls um 10-20%, aber bei der Kombination Hydrocortison/Natriumselenit konnte die Mortalität bei schwerkranken, septischen Patienten mit der Kombinationstherapie (Natriumselenit, Hydrocortison und Blutzuckerkontrolle) um 80 % gesenkt werden. Dieses Ergebnis zeigt eindeutig den erzielbaren synergistischen Effekt bei der Kombinationstherapie mit Natriumselenit und Hydrocortison bei gleichzeitiger strenger Blutzuckereinstellung mit Insulin.

**Ansprüche**

1. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Wirkstoffkombination umfassend einen Selen-haltigen Wirkstoff und ein Kortikoid.
2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffkombination weiterhin Insulin umfasst.
3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffe jeweils separat in getrennten Verabreichungsformen vorliegen.
4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 – 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffe in wässriger Lösung vorliegen.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 – 4, dadurch gekennzeichnet, dass jeder Wirkstoff in einer für die i. v.-Applikation geeigneten Form vorliegt.
6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 – 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration des Selen in dem Bereich von 5 – 500 µg/ml, vorzugsweise bei 50 µg/ml liegt und die Konzentration des Kortikoids in dem Bereich von 0,5-50 mg/ml, vorzugsweise 5 mg/ml, liegt.
7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 – 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Selen in einer Form vorliegt, ausgewählt aus pharmazeutisch verträglichen Selensalzen.
8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass der Selen-haltige Wirkstoff als Natriumselenit, vorzugsweise Natrium-Selenit x 5H<sub>2</sub>O, vorliegt.
9. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 – 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Kortikoid ausgewählt wird aus Glucocorticoiden.
10. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Kortikoid Hydrocortison ist.

11. Verwendung einer Wirkstoffkombination, wie in einem der Ansprüche 1 – 10 angegeben, zur Behandlung von Sepsis, SIRS und/oder septischem Schock.
12. Verwendung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens 100 µg, vorzugsweise mindestens 1000 µg, Selen pro Tag verabreicht werden.
13. Verwendung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens 3340 µg Natriumselenit x 5H<sub>2</sub>O pro Tag verabreicht werden.
14. Verwendung nach einem der Ansprüche 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Verabreichung des Selen-haltigen Wirkstoffs mittels eines Bolus einmal pro Tag erfolgt.
15. Verwendung nach einem der Ansprüche 12 – 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Verabreichung des Selen-haltigen Wirkstoffs über eine Dauer von mindestens 7 Tage, vorzugsweise mindestens 14 Tage, erfolgt.
16. Verwendung nach einem der Ansprüche 11 – 15, dadurch gekennzeichnet, dass eine zusätzliche Basisapplikation von mindestens 20 µg, vorzugsweise mindestens 35 µg, Natriumselenit x 5H<sub>2</sub>O pro Tag erfolgt.
17. Verwendung nach einem der Ansprüche 11 – 16, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens 50 mg, vorzugsweise mindestens 200 mg, Hydrocortison pro Tag verabreicht werden.
18. Verwendung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass das Hydrocortison über 24 Stunden kontinuierlich verabreicht wird.
19. Verwendung nach einem der Ansprüche 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydrocortisonbehandlung mindestens 2, vorzugsweise mindestens 5 Tage lang erfolgt.
20. Verwendung nach einem der Ansprüche 11 – 19, dadurch gekennzeichnet, dass zusätzlich Insulin verabreicht wird, so dass der Blutzucker 200 mg% nicht übersteigt.

21. Verwendung eines Selen-haltigen Wirkstoffs in der Therapie von Sepsis, SIRS und/oder septischem Schock mit Hydrocortison.

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K33/04 A61K38/28 A61K31/436 A61K31/573 A61P31/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 2002-563534 XP002313189 &amp; KR 2002 012 947 A (JUNG S H) 6 February 2003 (2003-02-06) abstract</p> <p>-----</p>	1,2,4, 7-10
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 199706 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 1997-059687 XP002313314 &amp; JP 08 308561 A (SUMITOMO ELECTRIC IND CO) 26 November 1996 (1996-11-26) abstract</p> <p>-----</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1,2,4, 6-10

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 January 2005

Date of mailing of the international search report

26/01/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Allnutt, S

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 512 977 A (LUNDY JOSEPH R) 23 April 1985 (1985-04-23) column 2, line 67 - column 3, line 6 column 5, lines 11-15,36-40 column 6, lines 1-12 column 7, line 5; claims 1,7 -----	1,4-7,9, 10
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 198323 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B01, AN 1983-55444K XP002313315 & RO 80 055 A (INTR ANTIBIOTICE) 30 October 1982 (1982-10-30) abstract -----	1,4,9,10
Y	SENECA H ET AL: "Glucocorticoid therapy in sepsis/shock caused by gram-negative microorganisms." JOURNAL OF THE AMERICAN GERIATRICS SOCIETY. NOV 1975, vol. 23, no. 11, November 1975 (1975-11), pages 493-502, XP009042536 ISSN: 0002-8614 Und Zusammenfassung column 2, lines 13-16 -----	11-21
Y	WO 00/12101 A (FORCEVILLE XAVIER ; VITOUX DOMINIQUE (FR)) 9 March 2000 (2000-03-09) page 9, lines 26-34; claims 1,12 page 11, line 35- - page 12, line 13 -----	11-21

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
KR 2002012947	A	20-02-2002	NONE		
JP 8308561	A	26-11-1996	NONE		
US 4512977	A	23-04-1985	US	4340590 A	20-07-1982
RO 80055	A	26-10-1982	RO	80055 A2	26-10-1982
WO 0012101	A	09-03-2000	FR	2782642 A1	03-03-2000
			AU	760534 B2	15-05-2003
			AU	5427099 A	21-03-2000
			BR	9913339 A	15-05-2001
			CA	2341601 A1	09-03-2000
			EP	1107767 A2	20-06-2001
			WO	0012101 A2	09-03-2000
			JP	2002523463 T	30-07-2002



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

CT/EP2004/011978

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K33/04 A61K38/28 A61K31/436 A61K31/573 A61P31/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 2002-563534 XP002313189 &amp; KR 2002 012 947 A (JUNG S H) 6. Februar 2003 (2003-02-06) Zusammenfassung</p>	1,2,4, 7-10
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 199706 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 1997-059687 XP002313314 &amp; JP 08 308561 A (SUMITOMO ELECTRIC IND CO) 26. November 1996 (1996-11-26) Zusammenfassung</p>	1,2,4, 6-10

-/--



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. Januar 2005

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

26/01/2005

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Allnutt, S

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 512 977 A (LUNDY JOSEPH R) 23. April 1985 (1985-04-23) Spalte 2, Zeile 67 - Spalte 3, Zeile 6 Spalte 5, Zeilen 11-15, 36-40 Spalte 6, Zeilen 1-12 Spalte 7, Zeile 5; Ansprüche 1,7 -----	1, 4-7, 9, 10
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 198323 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B01, AN 1983-55444K XP002313315 & RO 80 055 A (INTR ANTIBIOTICE) 30. Oktober 1982 (1982-10-30) Zusammenfassung -----	1, 4, 9, 10
Y	SENECA H ET AL: "Glucocorticoid therapy in sepsis/shock caused by gram-negative microorganisms." JOURNAL OF THE AMERICAN GERIATRICS SOCIETY. NOV 1975, Bd. 23, Nr. 11, November 1975 (1975-11), Seiten 493-502, XP009042536 ISSN: 0002-8614 Und Zusammenfassung Spalte 2, Zeilen 13-16 -----	11-21
Y	WO 00/12101 A (FORCEVILLE XAVIER ; VITOUX DOMINIQUE (FR)) 9. März 2000 (2000-03-09) Seite 9, Zeilen 26-34; Ansprüche 1,12 Seite 11, Zeile 35- - Seite 12, Zeile 13 -----	11-21

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
KR 2002012947	A	20-02-2002	KEINE		
JP 8308561	A	26-11-1996	KEINE		
US 4512977	A	23-04-1985	US	4340590 A	20-07-1982
RO 80055	A	26-10-1982	RO	80055 A2	26-10-1982
WO 0012101	A	09-03-2000	FR	2782642 A1	03-03-2000
			AU	760534 B2	15-05-2003
			AU	5427099 A	21-03-2000
			BR	9913339 A	15-05-2001
			CA	2341601 A1	09-03-2000
			EP	1107767 A2	20-06-2001
			WO	0012101 A2	09-03-2000
			JP	2002523463 T	30-07-2002

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**